

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
28. Februar 2002 (28.02.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/15889 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 9/70**,
31/48, A61P 25/14, 5/08, 5/24

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/09823

(22) Internationales Anmeldedatum:
24. August 2001 (24.08.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100 43 321.9 24. August 2000 (24.08.2000) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): **SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT**
[DE/DE]; Corporate Patents, Müllerstr. 178, 13353 Berlin
(DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **HOROWSKI, Rein-
hard** [DE/DE]; Spanische Allee 111a, 14129 Berlin (DE).
TACK, Johannes [DE/DE]; Tharsanderweg 28, 13595
Berlin (DE). **ENGFER, Adalbert** [DE/DE]; Königstein-
str. 44, 12309 Berlin (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,

CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,
SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU,
ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärung gemäß Regel 4.17:

— Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für US

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht
— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: TRANSDERMAL THERAPEUTIC SYSTEM FOR TREATING RESTLESS-LEGS-SYNDROME

(54) Bezeichnung: TRANSDERMALES THERAPEUTISCHES SYSTEM ZUR BEHANDLUNG DES RESTLESS-LEGS-SYN-
DROMS

(57) Abstract: The invention relates to the use of a transdermal therapeutic system (TTS) comprising a medicinal layer, which
contains at least one matrix comprising an active ingredient and /or an active ingredient reservoir and a diffusion barrier situated on the
skin side of the active ingredient reservoir and permeable to active ingredients, in addition to, an ergoline-derivative or physiologically
compatible salt with an acid thereof, as an active ingredient, for producing a means for treating the restless-legs-syndrome.

(57) Zusammenfassung: Verwendung eines transdermalen therapeutischen Systems (TTS) aufweisend eine Arzneimittelschicht,
welche zumindest eine einen Wirkstoff enthaltende Matrix und/oder ein Wirkstoffreservoir und hautseitig des Wirkstoffreservoirs
eine wirkstoffpermeable Diffusionsbarriere sowie als Wirkstoff ein Ergolin-Derivat oder dessen physiologisch verträgliches Salz mit
einer Säure enthält, zur Herstellung eines Mittels zur Behandlung des Restless-Legs-Syndroms.



WO 02/15889 A1

Transdermales therapeutisches System zur Behandlung
des Restless-Legs-Syndroms

Beschreibung

5

Die Erfindung betrifft eine Verwendung eines
transdermalen therapeutischen Systems (TTS) aufweisend
eine Arzneimittelschicht, welche zumindest eine einen
Wirkstoff enthaltende Matrix und/oder ein Wirkstoff-
10 reservoir und hautseitig des Wirkstoffreservoirs eine
wirkstoffpermeable Diffusionsbarriere sowie als
Wirkstoff ein Ergolin-Derivat oder dessen Salz ent-
hält zur Herstellung eines Arzneimittels zur
Behandlung des Restless-Legs-Syndroms.

15

Das Restless-Legs-Syndrom (RLS) ist eine neurologische
Erkrankung, die in allen Altersstufen, jedoch gehäuft
im höheren Lebensalter, auftritt und deren Beschwerden
sich hauptsächlich dadurch äußern, dass infolge von
20 Dysästhesien und Parästhesien Krämpfe und Schmerzen in
den Beinen auftreten, die einen Drang zur Bewegung
auslösen. Da diese Symptome meist nachts oder in
Phasen verminderter Aktivität wie beim Sitzen und
Ausruhen sich bemerkbar machen, führt der
25 Bewegungsdrang tagsüber zu Ruhelosigkeit und nachts zu
Schlafstörungen. Dies beeinträchtigt die
Lebensqualität der Betroffenen erheblich.

30

Es ist bekannt, dass die Behandlung des Restless-Legs-
Syndroms mit oralen Einmalgaben dopaminerger
Medikamente wie Lisurid am Abend zu einer Verbesserung
der Beschwerden führt und die allgemeine
Beeinträchtigung der Lebensqualität positiv

beeinflusst wird. Im Gegensatz zur Parkinson-Therapie, bei der dopaminerge Pharmaka und ihre Kombinationen über den Tag verteilt eingenommen werden, ist bei der einmaligen peroralen Einnahme zur Behandlung des

5 Restless-Legs-Syndroms die Entwicklung einer Toleranz gegen die akuten (anflutungsbedingten) dopaminergen Nebenwirkungen beeinträchtigt, d.h. mit jeder wirksamen Dosis können die bekannten Nebenwirkungen wie Orthostase, Hypotonie, Schwindel, Übelkeit und

10 Erbrechen auftreten. Auch unvorhersehbare und unkontrollierbare Schlafattacken, wie sie in letzter Zeit vermehrt berichtet werden, können auftreten. Weiterhin ist die Plasmakonzentration nicht konstant, sondern großen Schwankungen unterworfen, und zwar

15 nicht nur aus kinetischen Gründen, sondern auch abhängig von den individuellen Randbedingungen der Einnahme (Art und Zeitpunkt der Nahrungsaufnahme, etc.). Daher besteht auch die Gefahr einer zeitweisen Überdosierung mit der Folge von beispielsweise einer

20 REM-Unterdrückung und daraus resultierenden Problemen und Schlafstörungen.

Außerdem sind bei den peroralen dopaminergen Therapien auch Rebound-Phänomene am Folgetag sowie sogenannte

25 Augmentationen, d.h. erhöhter Tonus, Unruhe und Bewegungsdrang, häufig.

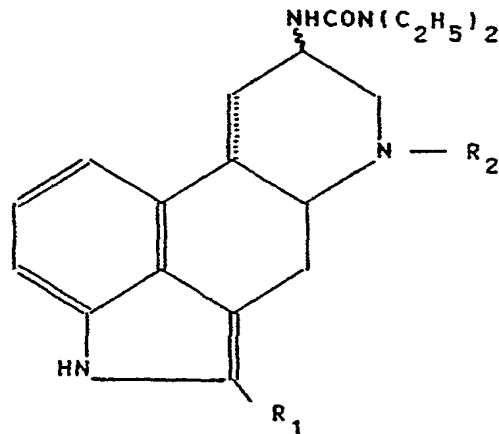
Der Erfindung liegt das technische Problem zugrunde, ein Mittel zur Behandlung des Restless-Legs-Syndroms

30 anzugeben, welches nebenwirkungsfrei ist, zumindest jedoch gegenüber der oralen Gabe deutlich reduzierte Nebenwirkungen zeigt, insbesondere den Wirkstoff langsam anfluten lässt und in Höhe und Dauer gut steuerbar ist.

Hier kann ein transdermales therapeutisches System gemäß der nachfolgend beschriebenen Erfindung eine auch individuell gewünschte kontrollierte Wirkdauer (ggf. durch Entfernen des Pflasters) erreichen.

- 5 Gegenüber der peroralen Gabe wird mit dem TTS die Bioverfügbarkeit erhöht, was dazu führt, dass die Gesamtdosis, die zum Erreichen der therapeutisch gewünschten Wirkung erforderlich ist, reduziert werden kann. Die α -adrenolytische Wirkung von Lisurid und
10 seinen Derivaten hat bei dieser Form der Anwendung den weiteren Vorzug, dass auch nächtlicher Harndrang und andere Blasen-Funktionsstörungen, wie er bei Restless-Legs- und auch Parkinson-Patienten nicht selten ist (u. a. auch durch Prostata-Hyperplasie), deutlich
15 gebessert wird, was gleichfalls zum Therapieerfolg beiträgt.

- Die Erfindung betrifft die Verwendung eines
20 transdermalen therapeutischen Systems (TTS) aufweisend eine Arzneimittelschicht, welche zumindest eine einen Wirkstoff enthaltende Matrix und/oder ein Wirkstoffreservoir und hautseitig des Wirkstoffreservoirs eine wirkstoffpermeable
25 Diffusionsbarriere sowie als Wirkstoff ein Ergolin-Derivat gemäß Formel I oder dessen physiologisch verträgliches Salz mit einer Säure enthält,



Formel I

- worin ----- eine Einfachbindung oder eine
 5 Doppelbindung ist, worin R₁ ein H-Atom oder ein
 Halogenatom, insbesondere ein Bromatom, ist, und worin
 R₂ C₁-4-Alkyl, insbesondere Methyl, ist, als Mittel
 zur Behandlung des Restless-Legs-Syndroms.
- 10 Mit der Erfindung wird als besonderer Vorteil
 erreicht, dass - im Gegensatz zur üblichen oralen
 Einmalgabe pro Tag - eine kontinuierlicher
 Wirkstoffflux eingerichtet wird und somit die
 Plasmakonzentrationen sich definiert einstellen und
 15 hinsichtlich des Verlaufes kontrollieren lassen. Dies
 verhindert weitgehend die bei oralen Einmalgaben zu
 beobachtenden dopaminergen Nebenwirkungen, wie
 Müdigkeit, Schwindel, Erbrechen, Obstipation u.a. Denn
 es hat sich herausgestellt, dass diese Nebenwirkungen
 20 sich vermeiden lassen, wenn die Plasma-Konzentrationen
 des Wirkstoffes nicht großen und schnellen
 Schwankungen unterworfen werden, wie bei oraler Gabe
 sich automatisch einstellend, sondern langsam und
 kontinuierlich eingestellt werden. Hinzu kommt, dass
 25 die Problematik oraler Gaben, wie stark veränderliche
 Absorptionsgeschwindigkeiten und wenig definierter

- Zeitpunkt der Maximalkonzentration im Plasma, beispielsweise abhängig von Art und Zeitpunkt der Nahrungsaufnahme, mit der Erfindung praktisch eliminiert werden. Insbesondere eine Überdosierung
5 (und folglich REM-Unterdrückung sowie andere Schlafmusterstörungen) wird vermieden. Weiterhin kann vergleichsweise schnell abgesetzt werden, nämlich einfach durch Entfernung des TTS. Im Gegensatz zum Absetzen eines oral verabreichten Wirkstoffs erfolgt
10 der Abbau im Plasma zügig und kontrolliert, wodurch auch "hang over", Rebound oder Augmentationen vermieden werden können. Schließlich ist eine individuelle Dosierung durch Auswahl des Flux F und/oder der wirksamen Fläche unschwer möglich.
15 Vorzugsweise werden F und wirksame Fläche so ausgewählt, dass sich eine Dosis im Bereich von 10 µg bis 2 mg Wirkstoff, vorzugsweise 50 bis 200 µg (beispielsweise Lisurid), pro Tag einstellt.
- 20 Bevorzugt ist es, wenn die Matrix und/oder die Diffusionsbarriere ausgewählt ist mit der Maßgabe, dass der transdermale Flux F durch Humanhaut, gemessen gemäß Beispiel 1, im Bereich von 0,1 bis 2,0 µg/cm²/h liegt.
- 25 Als Ergolinderivate kommen beispielsweise in Frage: Bromlisurid (3-(2-Brom-9,10-didehydro-6-methyl-8α-ergolinyl)-1,1-diethylharnstoff), Tergurid (3-(6-methyl-8α-ergolinyl)-1,1-diethylharnstoff) und
30 Protergurid (3-(6-propyl-8α-ergolinyl)-1,1-diethylharnstoff). Bevorzugt ist es allerdings, wenn das Ergolin-Derivat Lisurid (3-(9,10-didehydro-6-methyl-8α-ergolinyl)-1,1-diethylharnstoff) oder dessen physiologisch verträgliches Salz mit einer Säure ist.
35 Die Herstellung von Lisurid und den weiteren

erfindungsgemäß geeigneten Ergolinen wird beispielsweise in US 3,953,454, EP 056 358 und US 4,379,790 beschrieben. In Frage kommende Salze des Ergolin-Derivats sind beispielsweise Sulfate, 5 Phosphate, Maleate, Citrate und Succinate sowie insbesondere Hydrogenmaleat.

Der Begriff des TTS umfasst insbesondere perkutan wirkende, aber auch transmucosal wirkende Systeme. Ein 10 TTS ist typischerweise von flächiger Struktur und wird beispielsweise auf der Haut flächig zum Anliegen gebracht. Die Befestigung auf der Haut kann durch ein ggf. zusätzliches hautseitiges (und für den Wirkstoff permeables) Adhäsiv erfolgen. Ebenso kann die Matrix 15 und/oder die Diffusionsbarriere selbst mit adhäsiven Eigenschaften ausgestattet sein. Schließlich kann ein nicht adhäsives TTS mittels weiterer Hilfsmittel, beispielsweise Klebebänder oder Bandagen, auf der Haut zum Anliegen gebracht werden. Als Matrix ist ein Stoff 20 bezeichnet, in welchem der Wirkstoff immobilisiert ist. Demgegenüber ist der Wirkstoff in einem Wirkstoffreservoir nicht notwendigerweise immobilisiert, weswegen das Wirkstoffreservoir ummantelt sein muss. Der hautseitige Teil des Mantels 25 wird dabei von der Diffusionsbarriere gebildet. Es versteht sich, dass der weitere Teil des Mantels möglichst inpermeabel, auch bezüglich Diffusionspfade, für den Wirkstoff sein sollte. Der Begriff immobilisiert meint in diesen Zusammenhängen, dass 30 kein unkontrollierter Wirkstoff-Fluss möglich ist. Insbesondere Diffusion eines Wirkstoffes in einer Matrix und/oder durch eine Diffusionsbarriere ist jedoch nicht nur möglich, sondern gezielt eingerichtet. Die Diffusionskoeffizienten bestimmen 35 dabei letztendlich den Flux des Wirkstoffes aus dem

TTS in die Haut eines Patienten. Die an die Haut eines Patienten abgegebene Dosis ist daher eine in erster Näherung lineare Funktion der wirksamen Fläche des TTS. Die wirksame Fläche ist die Kontaktfläche von für
5 Wirkstoffe diffusionsoffenen Bereichen des TTS. TTS sind sowohl für humane als auch für veterinärmedizinische Zwecke einsetzbar.

Ein TTS des eingangs genannten Aufbaus ist
10 grundsätzlich bekannt aus der Literaturstelle WO 92/20339. Hierin ist insbesondere der Effekt von Propylenglycol-Laurinsäure auf den Flux beschrieben, wodurch eine beachtliche Fluxerhöhung erreicht wird. Die angegebenen Werte beziehen sich dabei auf auf
15 Hautproben aufgetragene Lösungen und nicht auf die eigentlichen TTS. Zu diesen sind keinerlei Angabe hinsichtlich des Flux gemacht. In einem TTS werden gegenüber Werten aus einem Lösungsauftrag erheblich niedrigere Fluxwerte erreicht.

20 Ein Lisurid enthaltendes TTS ist weiterhin bekannt aus der Literaturstelle WO 91/00746. Die darin angegebenen Flux-Werte für menschliche Hautproben sind nicht ohne weiteres auf erzielbare in-vivo-Werte übertragbar.

25 TTS des beschriebenen Aufbaus werden für verschiedene Indikationen, u.a. Parkinson, verwendet. Im Fall einer Behandlung der Parkinsonschen Krankheit sind möglichst hohe Dosen wünschenswert. Ein transdermales
30 therapeutisches System verbessert hier zusätzlich die Compliance, die für die Kombinationstherapien dieser Krankheit und ihren meist alten und multimorbiden Patienten von sehr erheblicher Bedeutung ist. Eine
35 bessere Steuerbarkeit sowie die Möglichkeit,

circadiane Profile zu erreichen (z. B. mit geringer, möglichst konstanter Stimulation während der Nacht bzw. einer Pause) sind hier besonders günstig und bisher nicht erreicht (z. B. zur Vermeidung von Psychosen sowie zur Verbesserung der Schlafqualität). Im Falle der Ergolin-Derivate Lisurid, Tergurid und Bromergurid trägt auch deren dopamin-partialagonistische bzw. partialantagonistische Wirkung dazu bei, das Entstehen von Psychosen zu verhindern bzw. vorhandene Psychosen und ähnliche Probleme zu bessern.

Das TTS kann im einzelnen wie folgt ausgebildet sein. Auf der hautabgewandten Seite der Matrix und/oder des Wirkstoffreservoirs kann eine Deckschicht angeordnet sein. Diese kann beispielsweise mit Folien aus Polyethylen oder Polyester gebildet sein. Die Dicke beträgt typischerweise 10 bis 100 μm . Es ist möglich, zur Erzielung eines ausreichenden Lichtschutzes, die Deckschicht zu pigmentieren und/oder zu metallisieren. Als Metallisierung ist das Aufbringen einer sehr dünnen Schicht (typischerweise weniger als 1 μm , meist im 10-100 nm Bereich) eines Metalls, beispielsweise Aluminium, auf die Deckschicht bezeichnet. Pigmente können alle im Rahmen der Überzugsmittel gebräuchlichen Pigmente, auch Effektpigmente, sein, sofern sie physiologisch unbedenklich sind. Auf der Applikationsseite kann ein abziehbarer Liner vorgesehen sein, beispielsweise eine silikonisierte oder fluorpolymerbeschichtete polymere Schutzfolie.

Die Matrix und/oder Diffusionsbarriere kann einen Stoff, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus "Polyacrylat, Polyurethan, Celluloseether, Silikon, Polyvinylverbindungen, Silikat und Mischungen dieser

Stoffe sowie Copolymere dieser Polymerverbindungen", vorzugsweise Polyacrylat, als Hauptmatrixkomponente aufweisen. Eine Hauptmatrixkomponente bildet zumindest 50 Gew.-%, beispielsweise zumindest 80-90 Gew.-% der Matrix (der Begriff der Matrix bezieht sich dabei auf die fertige Schicht, i.e. Hauptmatrixkomponente(n) mit Hilfsstoff(en) und Wirkstoff(en)). Eine Einstellung des gewünschten Flux erfolgt einerseits durch Auswahl des Stoffes in Abhängigkeit des

10 Diffusionskoeffizienten des Wirkstoffes darin und andererseits und ggf. in Abstimmung hiermit durch Wahl der Schichtdicke der Matrix in Richtung orthogonal zur Hautoberfläche. Der Dickenbereich einer Matrix liegt typischerweise im Bereich von 10 μm bis 500 μm .

15 Ein besonders bevorzugter Polyacrylatkleber als Hauptmatrixkomponente ist käuflich unter der Bezeichnung GELVA® multipolymer solution 7881, erhältlich von der Firma Monsanto Deutschland GmbH, Düsseldorf. Dabei wird ausdrücklich Bezug genommen auf das unter dieser Bezeichnung vertriebene Produkt gemäß Datenblatt in der Fassung vom 23.04.1996. Ebenfalls gut verwendbar ist Eudragit® E100, erhältlich von der Firma Röhm, Deutschland.

25 Mit den vorstehenden Polyacrylatklebern wird eine besonders vorteilhafte nichttriviale Eigenschaftskombination erhalten, nämlich optimaler Flux, gute Haftfähigkeit, gute Hautverträglichkeit und

30 gute Haltbarkeit.

Die Diffusionsbarriere kann alternativ ein Polymer ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus "Celluloseester, Celluloseether, Silikon, Polyolefin

35 und Mischungen sowie Copolymere dieser Stoffe" als

- Hauptbarrierenkomponente aufweisen. Zum Begriff der Hauptbarrierenkomponente gilt das Vorstehende zur Hauptmatrixkomponente analog. Die Diffusionsbarriere kann als Folie mit einer Dicke von 10 μm bis 300 μm ausgebildet sein, wobei die Dicke der Schicht (in Verbindung mit dem Diffusionskoeffizienten des Wirkstoffes in dem Polymer) nach Maßgabe des gewünschten Flux eingestellt wird.
- 10 In der Matrix und/oder dem Wirkstoffreservoir und/oder der Diffusionsbarriere können für TTS übliche Hilfsstoffe enthalten sein. Bevorzugterweise wird als Hilfsstoff ein penetrationsverstärkendes Mittel eingesetzt, welches vorzugsweise ausgewählt ist aus
- 15 der Gruppe bestehend aus "C1-C8 aliphatische, cycloaliphatische und aromatische Alkohole, gesättigte und ungesättigte C8-18-Fettalkohole, gesättigte und ungesättigte C8-18 Fettsäuren, Kohlenwasserstoffe und Kohlenwasserstoffmischungen, Fettsäureester aus C3-19-
- 20 Fettsäuren und C1-6-Alkylmonoolen, Dicarbonsäuredieester aus C4-8-Dicarbonsäuren und C1-6-Alkyl-monoolen, und Mischungen dieser Stoffe. Penetrationsverstärkende Mittel verbessern den Flux des Wirkstoffes durch die Haut, auf welche das TTS
- 25 aufgebracht ist. Beispiele aus den vorgenannten Stoffen sind: 1,2-Propandiol, Menthol, Dexpanthenol, Benzylalkohol, Laurylalkohol, Isocetylalkohol, Cetylalkohol, Mineralöl, Laurinsäure, Isopalmitinsäure, Isostearinsäure, Ölsäure;
- 30 Methylester, Ethylester, 2-Hydroxyethylester, Glycerolester, Propylester, Isopropylester, Butylester, sec.-Butylester oder Isobutylester der Laurinsäure, Myristinsäure, Stearinsäure oder Palmitinsäure. Bevorzugt ist der Einsatz von
- 35 Dimethylisosorbid, Isopropylmyristat und

Laurylalkohol, höchstbevorzugt von Laurylalkohol. Als weitere Hilfsstoffe kommen beispielsweise Kristallisationsinhibitoren in Frage. Als Kristallisationsinhibitoren sind hochdisperses
5 Siliciumdioxid oder makromolekulare Stoffe wie Polyvinylpyrrolidone, Polyvinylalkohole, Dextrine, Dextrane, Sterine, Gallensäuren und insbesondere Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymere geeignet wie Kollidon® VA 64.

10 Es versteht sich, dass jedenfalls das penetrationsverstärkende Mittel ebenfalls ausreichend durch die Matrix bzw. die Diffusionsbarriere diffundieren muss. Im Falle des Einsatzes einer Matrix
15 sowie des Hilfsstoffes Laurylalkohol bildet der Laurylalkohol vorzugsweise 10 bis 30 Gew.-%, höchstvorzugsweise 15 bis 20 Gew.-%, der Matrix.

Die Hilfsstoffe können grundsätzlich 0 bis 50 Gew.-%
20 der Matrix bilden. Der Wirkstoff kann 0,2 bis 20 Gew.-%, vorzugsweise 1 bis 10 Gew.-%, der Matrix bilden. Die Summe der Anteile an Matrixhauptkomponente, Hilfsstoffen und Wirkstoffen bildet dabei stets 100 Gew.-%.

25 Die Dosis des Wirkstoffes in einem das TTS tragenden menschlichen Körper hängt neben den vorstehenden diffusionsbezogenen Eigenschaften des TTS auch von dessen wirksamer Fläche mit der Haut ab. Wirksame
30 Fläche meint hierbei die Fläche, mit welcher die Matrix oder die Diffusionsbarriere an der Haut anzuliegen kommt. Vorzugsweise erfolgt die Variation nach Maßgabe der gewünschten Dosis in einem Bereich von 1 bis 100 cm².

35

Im Rahmen der Erfindung lassen sich dabei, bei abgestimmten Flux für eine vorgegebene Indikation, leicht patientenindividuelle Dosisvariationen von einem Arzt einrichten, nämlich durch Wahl einer
5 geeigneten Größe. Somit kann die Behandlung beispielsweise auf unterschiedliche Körpergewichte, Altersgruppen etc. unschwer abgestellt werden. Insbesondere ist es möglich, ein TTS, welches eine (eher große) Standardfläche aufweist, mit
10 Unterteilungsmarkierungen für Teildosen auszustatten, so dass ein Anwender lediglich einen einer bestimmten Dosis entsprechenden Teilabschnitt abtrennen und anwenden kann. Entsprechende Aufdrucke lassen sich unschwer auf der Deckschicht anbringen.

15

Eine weitere Einsatzmöglichkeit ist die Verwendung eines erfindungsgemäßen TTS zur Herstellung eines Mittels zur Behandlung oder Prävention des
20 prämenstruellen Syndroms oder seiner Symptome, wobei F vorzugsweise von 0,1 bis 0,5 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ beträgt, sowie die Verwendung zur Herstellung eines Mittels zur Lactationshemmung, wobei F vorzugsweise von 0,1 bis 0,5 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ beträgt.

25

Im Folgenden wird die Erfindung anhand von Beispielen näher erläutert.

30

35

5 Beispiel 1: Flux-Messung

Zur Flux-Messung wird eine FRANZ Durchfluss Diffusionszelle verwendet. Die Messfläche beträgt 2 cm². Als Hautprobe werden 4 cm² ventrale und dorsale
10 Haut einer männlichen haarlosen Maus (MF1 hr/hr Ola/Hsd, erhältlich von Harlan Olac, UK) verwendet, wobei subkutaness Fettgewebe sorgfältig entfernt wird. Auf die eingesetzte Haut ist ein 2 cm² TTS appliziert. Gegenüberliegend ist das Akzeptormedium angeordnet. Es
15 ist verdünntes HHBSS (Hepes Hanks Balanced Salt Solution) enthaltend 5,96 g/l Hepes, 0,35 g/l NaHCO₃ und 0,1 ml/l 10x HBSS (erhältlich von Gibco, Eggenstein, DE). Weiterhin sind 1000 I.E./ml Penicillin (Benzylpenicillin Kaliumsalt, erhältlich
20 von Fluka, Neu-Ulm, DE).

Die Messung erfolgt im einzelnen wie folgt. Das zu messende TTS wird zunächst auf die Haut appliziert.
25 Sofort danach wird die Haut in die Diffusionszelle montiert. Das Akzeptor Medium wird in Intervallen von 2h zwischen t=0 und t=6 h und von 8 h zwischen t=6 h und t=54h beprobt. Pro Stunde werden 1ml Akzeptormedium durch die Diffusionszelle mittels einer
30 peristaltischen Pumpe gepumpt. Die Temperatur des Akzeptormediums wird mittels eines zirkulierenden Wasserbades kontrolliert und hält die Oberfläche der Haut auf einer Temperatur von 31 °C mit 1 °C

Genauigkeit.

Die Wirkstoffkonzentration in dem Akzeptormedium wird gemäß folgender Details mittels eines
5 Radioimmunoassays bestimmt.

Kalibrierungskurven: Diese werden unter Verwendung von zwei unterschiedlichen Methanollösungen von nicht radioaktivem Lisuridhydrogenmaleatsalz, enthaltend je
10 1 mg/ml, konstruiert. Diese Lösungen werden unterschiedlich mit BSA-Puffer (0,041 M $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 0,026 M KH_2PO_4 , 0,154 M NaCl, 0,015 M NaN_3 , 0,1% (w/v) BSA, pH 7, supplementiert mit 0,05% (w/v) Ascorbinsäure) verdünnt, um Lisurid free base
15 Konzentrationen im Bereich von 1000 - 3,9 pg/0,1ml zu erhalten. Zusätzlich wird eine wirkstofffreie Probe (0pg) eingesetzt. Die Kalibrierungsproben werden dreifach analysiert. Die Lisurid-Konzentrationen werden mittels der pharmacokinetic RIO PC Software,
20 2.5, berechnet (andere übliche Software ist ebenfalls einsetzbar).

Probenpräparation: Vor der Analyse wird das
25 Akzeptormedium mit BSA-Puffer verdünnt zwecks Einstellung von Konzentrationen im auswertbaren Bereich der Kalibrierungskurve. 100 μl verdünnte Probe werden direkt der radioimmunologischen Analyse unterzogen.

30

Antiserum: Das Antiserum (Kaninchen) ist erhältlich durch Immunisierung mit dem Immunogen Lisurid-1-

succinyl-BSA. Die Verdünnung des Antiserums im Assay ist 1:12500.

Tracer: ^3H -Lisuridhydrogenmaleat mit einer
5 spezifischen Aktivität von 4,3 GBq/mg wird verwendet.

Inkubation: zu 0,7 ml BSA-Puffer werden 0,1 ml BSA-Puffer mit Wirkstoff, 0,1 ml Tracerlösung (ca. 5000 cpm/0,1 ml BSA-Puffer) und 0,1 ml verdünntes Antiserum
10 (1:12500) gegeben und es wird für 18 h bei 4°C inkubiert.

Separierung: antikörpergebundenes Lisurid wird von freiem durch Zugabe von 0,2 ml Holzkohlesuspension
15 (1,25% (w/v) und 0,125% (w/v) Dextran in BSA-Puffer) und Inkubation für 30 min. bei 0 °C getrennt. Die Holzkohle wird durch Zentrifugation bei 3000 g für 15 min. sedimentiert. Der Überstand (enthaltend antikörpergebundenen Wirkstoff) wird dekantiert und
20 der radiometrischen Analyse zugeführt.

Radiometrische Analyse: Zum Überstand werden 4ml des Szintillations Cocktails Atomlight (NEN) gegeben. Die Zählung erfolgt mit einem WALLAC 1409 oder 1410 β -
25 Szintillationszähler ohne quench control.

Auswertung: Der perkutane Haut Flux wird wie folgt berechnet:

30
$$F = (C * R) / (A * T),$$

wobei F den percutanen Flux [ng/cm²/h], C die Wirkstoffkonzentration im Akzeptormedium [ng/ml], R den Akzeptormediumsfluss [1ml/h], A die Messfläche
35 [2cm²] und T das Beprobungszeitintervall [h] sind.

Maximaler transdermaler Wirkstoffflux wird direkt von den Daten genommen. Mittlere perkutane Fluxwerte werden während Tag 1 und Tag 2 des Experiments
5 bestimmt, basierend auf der kumulativ absorbierten Dosis in dem Zeitintervall $t=0-22$ und $t=22-54$.

Angaben für die Herstellung von TTS

10 Beispiel 2: TTS A

15 mg Kollidon VA 64 (Kristallisationsinhibitor) werden in 15 mg Isopropanol gelöst. Dann werden 5 mg Lisurid eingestreut. 80 mg Polyacrylatkleber (Gelva
15 7881) werden in einem Becherglas vorgelegt und die vorstehende Suspension, unter Nachspülen mit 30 mg Isopropanol, hinzugegeben. Nach gründlicher Durchmischung wird das erhaltene kristallfreie Wetmix mit 500 μm Rakel auf einem silikonisierten Liner
20 ausgezogen. Dann wird bei 60 °C für 20 min. getrocknet und schließlich eine Deckschicht auflaminiert.

25 Messungen des Flux gemäß Beispiel 1 ergeben für F einen Tag 1 Wert von 0,43, einen Tag 2 Wert von 0,44 und einen maximalen F von 0,85 (jeweils in $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$).

30 Beispiel 3: TTS B

12,5 mg Dimethylisosorbid werden mit 2 mg Lisurid in 15 mg Isopropanol suspendiert. 80 mg Polyacrylatkleber (Gelva 7881) werden in einem Becherglas vorgelegt und
35 die vorstehende Suspension, unter Nachspülen mit 30 mg

Isopropanol, hinzugegeben. Nach gründlicher Durchmischung wird das erhaltene kristallfreie Wetmix mit 500 μm Rakel auf einem silikonisierten Liner ausgezogen. Dann wird bei 60 °C für 20 min. getrocknet und schließlich eine Deckschicht auflaminiert.

Messungen des Flux gemäß Beispiel 1 ergeben für F einen Tag 1 Wert von 0,23, einen Tag 2 Wert von 0,28 und einen maximalen F von 0,50 (jeweils in $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$).

10

Beispiel 4: TTS C

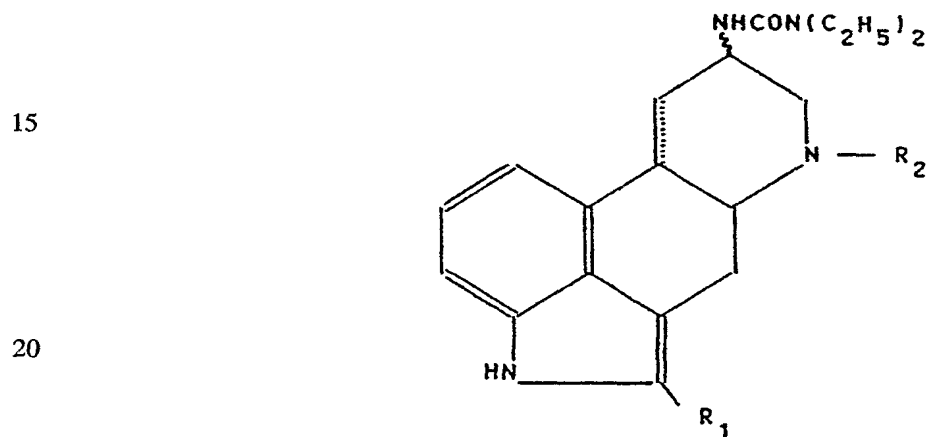
27,2 mg Kollidon VA 64 (Kristallisationsinhibitor) und 16,3 mg Laurylalkohol werden bei 60 °C gelöst. Dann werden 2 mg Lisurid in dieser Lösung bei 60 °C gelöst. 39,38 mg Eudragit E100, 13,41 mg Citroflex 4A und 1,71 mg Bernsteinsäure werden bei 150–200 °C geschmolzen. Nach Abkühlung auf 80 °C wird die Lisuridlösung unter Rühren hinzugegeben. Bei 80 °C wird mit 500 μm Rakel auf einem silikonisierten Liner ausgezogen. Dann wird auf 20 °C abgekühlt und schließlich ggf. eine Deckschicht auflaminiert.

Messungen des Flux gemäß Beispiel 1 ergeben für F einen Tag 1 Wert von 0,90, einen Tag 2 Wert von 1,76 und einen maximalen F von 2,53 (jeweils in $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$).

30

Patentansprüche:

- 1) Verwendung eines transdermalen therapeutischen Systems (TTS) aufweisend eine Arzneimittelschicht, welche zumindest einen Wirkstoff enthaltende Matrix und/oder ein Wirkstoffreservoir und hautseitig des Wirkstoffreservoirs eine wirkstoffpermeable Diffusionsbarriere sowie als Wirkstoff ein Ergolin-Derivat gemäß Formel I oder dessen physiologisch verträgliches Salz mit einer Säure enthält,



Formel I

worin ----- eine Einfachbindung oder eine Doppelbindung ist, worin R1 ein H-Atom oder ein Halogenatom, insbesondere ein Bromatom ist, und worin R2 C1-4-Alkyl ist,

zur Herstellung eines Mittels zur Behandlung des Restless-Legs-Syndroms.

- 2) Verwendung nach Anspruch 1, wobei die Matrix

und/oder die Diffusionsbarriere ausgewählt ist mit der Maßgabe, dass der transdermale Fluss F durch Humanhaut, gemessen gemäß Beispiel 1, im Bereich von 0,1 bis 2,0 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ liegt.

5

- 3) Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, wobei das Ergolin-Derivat Lisurid oder dessen Salz mit einer physiologisch verträglichen Säure ist.

10

- 4) Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei auf der hautabgewandten Seite der Matrix und/oder des Wirkstoffreservoirs eine Deckschicht angeordnet ist.

15

- 5) Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei die Matrix und/oder Diffusionsbarriere einen Stoff, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus "Polyacrylat, Polyurethan, Celluloseether, Silikon, Polyvinylverbindungen, Silikat und Mischungen dieser Stoffe sowie Copolymere dieser Polymerverbindungen", vorzugsweise Polyacrylat, als Hauptmatrixkomponente aufweist.

20

25

- 6) Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei die Diffusionsbarriere ein synthetisches Polymer ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus "Celluloseester, Celluloseether, Silikon, Polyolefin und Mischungen sowie Copolymere dieser Stoffe" als Hauptbarrierenkomponente aufweist.

30

35

- 7) Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei die Matrix und/oder das Wirkstoffreservoir und/oder die Diffusionsbarriere ein
penetrationsverstärkendes Mittel enthält, welches
5 vorzugsweise ausgewählt ist aus der Gruppe
bestehend aus "C1-C8 aliphatische,
cycloaliphatische und aromatische Alkohole,
gesättigte und ungesättigte C8-18-Fettalkohole,
gesättigte und ungesättigte C8-18 Fettsäuren,
10 Kohlenwasserstoffe und Kohlenwasserstoffmischungen,
Fettsäureester aus C3-19-Fettsäuren und C1-6-
Alkylmonoolen, Dicarbonsäuredieester aus C4-8-
Dicarbonsäuren und C1-6-Alkylmonoolen, und
Mischungen dieser Stoffe.
- 15
- 8) Verwendung eines TTS nach einem der Ansprüche 1 bis 7 zur Herstellung eines Mittels zur Behandlung oder Prävention des prämenstruellen Syndroms bzw. seiner
20 Symptome, wobei F vorzugsweise von 0,1 bis 0,5
 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ beträgt.
- 9) Verwendung eines TTS nach einem der Ansprüche 1 bis
25 7 zur Herstellung eines Mittels zur
Lactationshemmung , wobei F vorzugsweise von 0,1
bis 0,5 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ beträgt.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 01/09823

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K9/70 A61K31/48 A61P25/14 A61P5/08 A61P5/24

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

WPI Data, PAJ, EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	DE 199 38 823 A (BOEHRINGER INGELHEIM) 22 February 2001 (2001-02-22)	1, 3
P, Y	claims 1, 11, 12	1-7
X	EP 1 027 889 A (SCHERING) 16 August 2000 (2000-08-16)	8, 9
Y	claims 1-7	1-9
X	DE 41 16 912 A (SCHERING) 26 November 1992 (1992-11-26)	8, 9
Y	claims 1-7	1-9
Y	US 5 229 129 A (CHIA-MING CHIANG) 20 July 1993 (1993-07-20)	1-9
	claims 1-3, 5	
	--- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 December 2001

Date of mailing of the international search report

03/01/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Ventura Amat, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 01/09823

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 5 399 355 A (JUTTA RIEDL) 21 March 1995 (1995-03-21) claims 1-6 table 3 ---	1-9
Y	EP 0 137 278 A (SCHERING) 17 April 1985 (1985-04-17) example 4 ---	1-9
X	WO 99 48484 A (PHARMACIA & UPJOHN) 30 September 1999 (1999-09-30) page 13, line 18 - line 25 page 11, line 10 - line 14	1,3
Y	claims 1,9 -----	1-9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/09823

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 19938823	A	22-02-2001	DE 19938823 A1	22-02-2001
			AU 6836500 A	19-03-2001
			WO 0113903 A2	01-03-2001
EP 1027889	A	16-08-2000	DE 4116912 A1	26-11-1992
			AU 1637792 A	19-11-1992
			CA 2068970 A1	20-11-1993
			WO 9220339 A1	26-11-1992
			EP 1027889 A2	16-08-2000
			EP 0538433 A1	28-04-1993
			HU 64227 A2	28-12-1993
			IE 921586 A1	18-11-1992
			JP 6500126 T	06-01-1994
			NO 930148 A	15-01-1993
			PT 100492 A ,B	29-10-1993
			US 5399355 A	21-03-1995
DE 4116912	A	26-11-1992	DE 4116912 A1	26-11-1992
			AU 1637792 A	19-11-1992
			CA 2068970 A1	20-11-1993
			WO 9220339 A1	26-11-1992
			EP 1027889 A2	16-08-2000
			EP 0538433 A1	28-04-1993
			HU 64227 A2	28-12-1993
			IE 921586 A1	18-11-1992
			JP 6500126 T	06-01-1994
			NO 930148 A	15-01-1993
			PT 100492 A ,B	29-10-1993
			US 5399355 A	21-03-1995
US 5229129	A	20-07-1993	US 5252335 A	12-10-1993
			AU 648031 B2	14-04-1994
			AU 6034090 A	06-02-1991
			EP 0483213 A1	06-05-1992
			IE 902538 A1	27-02-1991
			JP 4506958 T	03-12-1992
			NZ 234401 A	28-04-1992
			PT 94690 A	20-03-1991
			WO 9100746 A1	24-01-1991
US 5399355	A	21-03-1995	DE 4116912 A1	26-11-1992
			AU 1637792 A	19-11-1992
			CA 2068970 A1	20-11-1993
			WO 9220339 A1	26-11-1992
			EP 1027889 A2	16-08-2000
			EP 0538433 A1	28-04-1993
			HU 64227 A2	28-12-1993
			IE 921586 A1	18-11-1992
			JP 6500126 T	06-01-1994
			NO 930148 A	15-01-1993
			PT 100492 A ,B	29-10-1993
EP 137278	A	17-04-1985	DE 3333240 A1	28-03-1985
			AT 49126 T	15-01-1990
			AU 3284984 A	21-03-1985
			CA 1242143 A1	20-09-1988
			DE 3480905 D1	08-02-1990
			DK 433584 A ,B,	13-03-1985

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/09823

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 137278	A	EP 0137278 A2	17-04-1985
		ES 535860 D0	01-06-1985
		ES 8505248 A1	01-09-1985
		FI 843580 A ,B,	13-03-1985
		GB 2146526 A ,B	24-04-1985
		GR 80327 A1	02-01-1985
		NO 843594 A	13-03-1985
		PH 21735 A	10-02-1988
		PT 79182 A ,B	01-10-1984
		US 5071657 A	10-12-1991
		ZA 8407190 A	24-04-1985
WO 9948484	A 30-09-1999	AU 3353199 A	18-10-1999
		BR 9908953 A	05-12-2000
		CN 1303286 T	11-07-2001
		EP 1066038 A2	10-01-2001
		NO 20004799 A	11-10-2000
		PL 343593 A1	27-08-2001
		SK 13312000 A3	10-05-2001
		WO 9948484 A2	30-09-1999
		US 6114326 A	05-09-2000

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/09823

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K9/70 A61K31/48 A61P25/14 A61P5/08 A61P5/24

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RESEARCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

WPI Data, PAJ, EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P, X	DE 199 38 823 A (BOEHRINGER INGELHEIM) 22. Februar 2001 (2001-02-22)	1, 3
P, Y	Ansprüche 1, 11, 12	1-7
X	EP 1 027 889 A (SCHERING) 16. August 2000 (2000-08-16)	8, 9
Y	Ansprüche 1-7	1-9
X	DE 41 16 912 A (SCHERING) 26. November 1992 (1992-11-26)	8, 9
Y	Ansprüche 1-7	1-9
Y	US 5 229 129 A (CHIA-MING CHIANG) 20. Juli 1993 (1993-07-20)	1-9
	Ansprüche 1-3, 5	
	--- -/--	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

19. Dezember 2001

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

03/01/2002

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Ventura Amat, A

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/09823

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	US 5 399 355 A (JUTTA RIEDL) 21. März 1995 (1995-03-21) Ansprüche 1-6 Tabelle 3 ----	1-9
Y	EP 0 137 278 A (SCHERING) 17. April 1985 (1985-04-17) Beispiel 4 ----	1-9
X	WO 99 48484 A (PHARMACIA & UPJOHN) 30. September 1999 (1999-09-30) Seite 13, Zeile 18 - Zeile 25 Seite 11, Zeile 10 - Zeile 14	1,3
Y	Ansprüche 1,9 -----	1-9

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/09823

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 19938823 A	22-02-2001	DE 19938823 A1 AU 6836500 A WO 0113903 A2	22-02-2001 19-03-2001 01-03-2001
EP 1027889 A	16-08-2000	DE 4116912 A1 AU 1637792 A CA 2068970 A1 WO 9220339 A1 EP 1027889 A2 EP 0538433 A1 HU 64227 A2 IE 921586 A1 JP 6500126 T NO 930148 A PT 100492 A ,B US 5399355 A	26-11-1992 19-11-1992 20-11-1993 26-11-1992 16-08-2000 28-04-1993 28-12-1993 18-11-1992 06-01-1994 15-01-1993 29-10-1993 21-03-1995
DE 4116912 A	26-11-1992	DE 4116912 A1 AU 1637792 A CA 2068970 A1 WO 9220339 A1 EP 1027889 A2 EP 0538433 A1 HU 64227 A2 IE 921586 A1 JP 6500126 T NO 930148 A PT 100492 A ,B US 5399355 A	26-11-1992 19-11-1992 20-11-1993 26-11-1992 16-08-2000 28-04-1993 28-12-1993 18-11-1992 06-01-1994 15-01-1993 29-10-1993 21-03-1995
US 5229129 A	20-07-1993	US 5252335 A AU 648031 B2 AU 6034090 A EP 0483213 A1 IE 902538 A1 JP 4506958 T NZ 234401 A PT 94690 A WO 9100746 A1	12-10-1993 14-04-1994 06-02-1991 06-05-1992 27-02-1991 03-12-1992 28-04-1992 20-03-1991 24-01-1991
US 5399355 A	21-03-1995	DE 4116912 A1 AU 1637792 A CA 2068970 A1 WO 9220339 A1 EP 1027889 A2 EP 0538433 A1 HU 64227 A2 IE 921586 A1 JP 6500126 T NO 930148 A PT 100492 A ,B	26-11-1992 19-11-1992 20-11-1993 26-11-1992 16-08-2000 28-04-1993 28-12-1993 18-11-1992 06-01-1994 15-01-1993 29-10-1993
EP 137278 A	17-04-1985	DE 3333240 A1 AT 49126 T AU 3284984 A CA 1242143 A1 DE 3480905 D1 DK 433584 A ,B,	28-03-1985 15-01-1990 21-03-1985 20-09-1988 08-02-1990 13-03-1985

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 137278 A		EP 0137278 A2	17-04-1985
		ES 535860 D0	01-06-1985
		ES 8505248 A1	01-09-1985
		FI 843580 A ,B,	13-03-1985
		GB 2146526 A ,B	24-04-1985
		GR 80327 A1	02-01-1985
		NO 843594 A	13-03-1985
		PH 21735 A	10-02-1988
		PT 79182 A ,B	01-10-1984
		US 5071657 A	10-12-1991
		ZA 8407190 A	24-04-1985
WO 9948484 A	30-09-1999	AU 3353199 A	18-10-1999
		BR 9908953 A	05-12-2000
		CN 1303286 T	11-07-2001
		EP 1066038 A2	10-01-2001
		NO 20004799 A	11-10-2000
		PL 343593 A1	27-08-2001
		SK 13312000 A3	10-05-2001
		WO 9948484 A2	30-09-1999
		US 6114326 A	05-09-2000